



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Síndrome posparo cardíaco



José Ricardo Navarro-Vargas^{a,*} y José Luis Díaz^b

^a Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Profesor Asistente, Departamento de Anestesia y Cuidado Crítico, Clínica Mayo, Jacksonville, Florida, Estados Unidos de América

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2013

Aceptado el 20 de enero de 2014

On-line el 5 de marzo de 2014

Palabras clave:

Paro cardíaco

Resucitación cardiopulmonar

Intervención coronaria percutánea

Hipotermia inducida

Circulación sanguínea

RESUMEN

Antecedentes: La reanimación en el paro cardíaco con isquemia global logra restablecer la circulación espontánea en algunos pacientes; sin embargo, la sobrevida depende de muchos factores que explican el síndrome posparo cardíaco. El entendimiento y el control de estos factores durante la última década han logrado mejorar el pronóstico en un subgrupo de pacientes.

Objetivo: Describir la fisiopatología y el manejo actual del síndrome posparo cardíaco.

Metodología: Revisión narrativa de la literatura a través de las bases electrónicas de Medline vía PubMed y Ensayos Clínicos usando los términos MeSH Cardiac arrest - Cardiopulmonary Resuscitation y (el término no MeSH) Post cardiac arrest syndrome.

Resultados: Los estudios clínicos han establecido una serie de protocolos y guías de manejo basadas en objetivos terapéuticos con tasas de sobrevida que superan el 50% de las víctimas de paro cardíaco.

Conclusiones: Actualmente el manejo de este síndrome ha fortalecido el último eslabón de la cadena de supervivencia al estandarizar la evaluación y la selección de víctimas de paro cardíaco con un protocolo de hipotermia terapéutica e intervención coronaria percutánea precoz.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Post cardiac arrest syndrome

ABSTRACT

Background: Resuscitation from cardiac arrest with global ischemia restores spontaneous circulation in some patients; however, survival depends on many factors associated with post cardiac arrest syndrome. During the last ten years, the understanding and control of these factors have improved the prognosis in a subgroup of patients.

Objective: To describe the pathophysiology and current management of the post cardiac arrest syndrome (PCAS).

Methodology: Narrative review of the literature using Medline via PubMed and Clinical Trials, using the terms MeSH cardiac arrest - Cardiopulmonary Resuscitation and (no term MeSH) Post cardiac arrest syndrome.

Keywords:

Heart arrest

Cardiopulmonary resuscitation

Percutaneous coronary intervention

Hypothermia, induced

Blood Circulation

* Autor para correspondencia: Universidad Nacional de Colombia, Calle 42 22 29, Bogotá, D.C. 0571 Colombia.

Correo electrónico: jnavarrovargas@hotmail.com (J.R. Navarro-Vargas).

0120-3347/\$ - see front matter © 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.01.001>

Results: Clinical trials have established a set of management protocols and guidelines based on therapeutic objectives with survival rates exceeding 50% of the cardiac arrest victims.

Conclusions: The management of this syndrome has actually strengthened the last link in the survival chain by standardizing the evaluation and selection of cardiac arrest victims via a therapeutic hypothermia protocol and early percutaneous coronary intervention.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El fisiopatólogo ruso Vladimir Negovsky en el año 1972 describió este incidente como «una enfermedad postresucitación»¹. Sin embargo, como se trata de una serie de eventos no controlados, el Comité Internacional de Enlace sobre Resucitación (ILCOR) adoptó el término «síndrome posparo cardíaco»².

La tasa de incidencia por todas las causas cardíacas es de 460.000 muertes/año^{3,4}. Los estudios prospectivos refieren 350.000 muertes/año relacionadas con la enfermedad coronaria, es decir, de 1 a 2/1.000 personas de la población americana⁵. Hay reportes de sobrevida de pacientes con paro cardíaco extrahospitalario al ingreso al hospital de 23,8%, y del 7,6% a la salida del hospital⁶.

La muerte biológica depende del mecanismo del paro cardíaco, de la enfermedad de base y del retraso en el inicio de las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP). El mal pronóstico neurológico después de 4 a 6 min del paro sin atención es irreversible⁷; la reanimación, por ello, debe ser una misión permanente⁸.

Cuando el mecanismo del paro es una asistolia o una actividad eléctrica sin pulso (AESP), la progresión a daño neurológico es más rápida y conlleva un peor pronóstico⁷.

La hipotermia terapéutica leve (32-34 °C) es el patrón de oro en el cuidado posparo⁹.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura a través de las bases electrónicas de Medline vía PubMed y Ensayos Clínicos usando los términos MeSH *Cardiac arrest - Cardiopulmonary resuscitation* y el término no MeSH *Post cardiac arrest syndrome*.

Evolución clínica

Después de que la víctima recupera la circulación cardíaca espontánea, se presenta una cascada de eventos cuya característica fundamental son la lesión cerebral anóxica, la disfunción miocárdica posparo cardíaco, la respuesta sistémica «isquemia/reperusión» y la patología propia de la causa desencadenante del paro cardíaco. La evolución del cuadro clínico va a depender de condiciones clínicas como las comorbilidades de la víctima, la duración de la lesión isquémica y la causa que precipitó el paro cardíaco¹⁰.

Fisiopatología

Durante el paro cardíaco se establece una deuda de oxígeno y una producción de acidosis generalizada. Si la víctima es reanimada mediante las maniobras de RCP/desfibrilación y recupera la circulación espontánea, se presenta el cuadro de síndrome posparo cardíaco (S-PPC), que se caracteriza por una

respuesta inflamatoria sistémica protagonizada por el sistema inmunológico y la coagulación¹¹. El daño celular parece recaer en la actividad de la enzima calpaína y la peroxidación que producen los radicales libres de oxígeno, cuya aparición se inicia en la fase de isquemia global y se perpetúa durante la reperusión¹².

La principal causa de paro cardíaco extrahospitalario en el adulto es el infarto agudo de miocardio¹³. En el paciente hospitalizado hay muchas otras patologías que conllevan a fallo multisistémico y, consecuentemente, al paro cardíaco¹³.

Tratamiento

De acuerdo con el documento del ILCOR^{2,10}, la clasificación del S-PPC se acoge a criterios fisiológicos en 5 fases:

1. *Cuidado inmediato*: los primeros 20 min después de que el paciente recupera la circulación de manera espontánea.
2. *Fase precoz*: desde los 20 min a las 6-12 h, cuando es necesario instaurar las medidas protectoras y terapéuticas críticas para obtener un resultado exitoso.
3. *Fase intermedia*: desde las 6-12 h hasta las 72 h; requiere una vigilancia estrecha y un tratamiento en la UCI de acuerdo con objetivos terapéuticos.
4. *Fase de recuperación*: comprende el estado de la víctima a partir de las 72 h, cuando ya hay un pronóstico más definido y un resultado más predecible.
5. *Fase de rehabilitación*: destinada a la recuperación plena de la víctima. En las fases 1 y 2 se deben corregir las anomalías electrolíticas, proporcionar soporte inotrópico y optimizar la oxigenación¹⁴.

Terapia dirigida por metas

Soporte ventilatorio

1. *Normocapnia* (PaCO₂ entre 40-45 mmHg). Sin embargo, debe saber interpretarse la gasometría arterial en pacientes que están recibiendo hipotermia terapéutica. Cuando el paciente alcanza a tener una temperatura corporal central cerca de 33 °C, la PaCO₂ real puede ser hasta 7 mmHg inferior al valor reportado de la máquina de gases arteriales¹⁵. La hiperventilación se ha asociado a disminución de la perfusión coronaria y del retorno venoso, además de vasoconstricción cerebral¹⁶.
2. *Normoxia*. Ambas, hipoxia e hiperoxia (PaO₂ > 300 mmHg), pueden causar lesión neurológica secundaria. La utilización de la fracción inspirada de oxígeno que mantenga una saturación arterial de oxígeno entre el 95 y el 99% o una PaO₂ > 100 mmHg es considerada muy razonable¹⁷.

Sin embargo, otros autores no han obtenido los mismos resultados¹⁸.

Soporte hemodinámico

La perfusión sistémica y en especial la perfusión cerebral tienen implicaciones pronósticas. En pacientes víctimas de paro cardíaco hay pérdida de la autorregulación cerebral. Basado en estudios de tomografía con emisión de positrones, se sugiere mantener la presión arterial media entre 80 y 100 mmHg, porque es el rango en el cual hay acoplamiento entre la perfusión y la actividad metabólica cerebral¹⁹. Durante las primeras 48-72 h del paro cardíaco es frecuente el requerimiento de agentes vasopresores e inotrópicos. La utilización de la ecocardiografía transtorácica puede ayudar a dirigir esta meta. Se considera que no hay diferencia en cuanto al pronóstico clínico si se utiliza un agente vasopresor u otro (norepinefrina versus dopamina). El seguimiento de la saturación venosa mixta puede ayudar a la interpretación de intervenciones farmacológicas como la iniciación de inotrópicos²⁰.

La hipotermia ha demostrado sus enormes beneficios desde el año 2002^{21,22}, pero no en todos los países está estandarizada. Hay un estudio italiano realizado en las UCI que encontró una tasa de solo el 16% en utilización del protocolo de hipotermia terapéutica²³.

*Esquema para el manejo con hipotermia*²⁴

1. *Fase de inducción* (temperatura corporal entre 32 y 34 °C). Hay que iniciarla de manera precoz para prevenir la aparición de neuro-excitotoxicidad²⁵. Se ha demostrado que si la hipotermia se inicia luego de 6 h del retorno espontáneo de la circulación, se pierde su beneficio²⁶. Incluso el estudio *Pre-ROSC Intranasal Cooling Effectiveness (PRINCE)*²⁷ y el estudio de Nagao²⁸ encontraron que la hipotermia iniciada desde antes de que la víctima recupere su circulación cardíaca espontánea, durante la RCP, mejora los resultados neurológicos y protege al miocardio de la lesión por reperfusión. La duración de la hipotermia terapéutica no debe ser menor de 6 h y debe continuar durante 12 a 24 h²⁹.

Algunos recomiendan iniciar una infusión rápida de solución salina a 4 °C para lograr estos objetivos³⁰. La tasa de disminución de la temperatura corporal es cercana a 1 °C en 15 min cuando se administra 1 l de solución salina fría. Este método se considera comparable o mejor que el de catéteres intravasculares³¹. La infusión de 30 ml/kg de solución salina a 4 °C disminuye la temperatura corporal a más de 2 °C/h^{30,32}. Uno de los efectos colaterales del enfriamiento es el escalofrío porque aumenta el consumo metabólico de oxígeno; para su prevención se recomienda la administración de sulfato de magnesio (5 g/5 h), sedación y analgesia de manera adecuada, y ocasionalmente administración de relajantes musculares^{13,24}. Un régimen de sedación intravenosa muy común consiste en la titulación con propofol (hasta 50 µg/kg/min) y fentanilo en infusión continua. La hipotermia entre 32 y 34 °C produce caída del gasto cardíaco (entre un 25 y un 40%) a expensas de la disminución de la frecuencia cardíaca. Las arritmias se presentan con temperaturas mucho más bajas de estos rangos, o por alteración en los electrolitos²⁴. Los factores más desestabilizantes de esta fase son la hipovolemia y

los trastornos electrolíticos (hipopotasemia e hipomagnesemia). El aumento de la diuresis produce un desequilibrio hidro-electrolítico, hemoconcentración y aumento de la viscosidad sanguínea³³.

2. *Fase de mantenimiento*. En la cual no deben producirse fluctuaciones de la temperatura conseguida más allá de 0,2 a 0,5 °C. Se debe tener mucha precaución con los requerimientos metabólicos del paciente, por cuanto están disminuidos hasta en un 50%, y vigilar el estado de coagulación, a pesar de que en diferentes estudios no se plantea un riesgo de sangrado significativo^{24,34}; la hipotermia prolonga la vida media de todos los medicamentos. La administración de relajantes musculares puede suprimir el escalofrío y de esta forma evitar aumentos en la temperatura corporal. Sin embargo, los relajantes musculares pueden enmascarar convulsiones (que ocurren hasta en el 44% de los casos)³⁵. El abordaje terapéutico incluye el uso de múltiples anticonvulsivantes, como en el status epilepticus (ácido valproico, fenitoína, midazolam, fenobarbital y propofol), porque las convulsiones suelen ser refractarias³⁶.
3. *Fase de recalentamiento*. La premisa es recuperar la temperatura de manera lenta, a razón de 0,2 a 0,3 °C. Se recomienda iniciarla luego de 12 a 24 h de haber instaurado la hipotermia y llevarla hasta la normotermia^{13,24}. En esta fase suele observarse: hiperpotasemia, edema cerebral y convulsiones; igualmente, es prioritario descartar cualquier riesgo de infección, por cuanto uno de los efectos de la hipotermia es inhibir la respuesta inmune. El uso de antibióticos profilácticos solo está indicado en pacientes de alto riesgo o en hipotermia prolongada (más de 48 h)³⁷. El grado de coagulopatía es considerado leve cuando se compara con víctimas de paro cardíaco que son mantenidos en normotermia³⁸. Se ha descrito un aumento de infecciones asociadas a hipotermia terapéutica durante 24 h, aunque no se ha establecido una asociación con una mayor mortalidad^{35,39}. También se puede presentar bradicardia, prolongación del segmento QTc, hiperglucemia, diuresis con subsecuente hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia³⁹.

Protección con hipotermia

En la primera fase, cuando el paciente recupera la circulación espontánea, la hipotermia disminuye el consumo metabólico de oxígeno y de glucosa⁴⁰.

En la segunda fase, la hipotermia disminuye la aparición de los aminoácidos excitatorios, especialmente del glutamato, que son los responsables de la activación de la cascada citotóxica, formación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y óxido nítrico.

En la tercera fase, la hipotermia preserva la integridad de las membranas celulares interfiriendo con la acción de la calpaína, y así previene que se produzca edema cerebral, muerte neuronal y lesión de la barrera hematoencefálica⁴¹⁻⁴³.

El beneficio de la hipotermia terapéutica ha sido muy bien explicado en un metaanálisis reciente. Los pacientes tratados con hipotermia terapéutica presentaron mejor función neurológica (RR: 1,55; IC 95%: 1,22-1,96) y tuvieron mayor probabilidad de sobrevivir al egreso hospitalario (RR: 1,35; IC 95%: 1,10-1,65) en comparación con los pacientes que no fueron tratados con hipotermia⁴⁴.

Los organismos internacionales (AHA-ERC) han aceptado y promulgado la indicación de la hipotermia para el manejo del S-PPC, no solo en los ritmos desfibrilables, sino también en aquellos de peor pronóstico (AESP y asistolia), cuyo factor de pronóstico más importante es el inicio de la terapia^{16,29}.

Indicaciones para la hipotermia terapéutica^{16,45}

- Retorno a la circulación cardiaca espontánea después de paro cardiaco (cualquier tipo de ritmo).
- Coma.
- Edad mayor de 18 años.

Contraindicaciones absolutas

- Sangrado activo no compresible.
- Orden médica de no resucitar (DNR).

Se debe suspender el protocolo de hipotermia cuando se presente sepsis o neumonía, inestabilidad hemodinámica refractaria y arritmia severa refractaria.

La hipotermia en pacientes cuyo paro cardiaco fue FV, tiene un NNT de 6 (IC de 4-13). A pesar de la consistencia de los estudios en cuanto a ritmo de presentación del paro, método de enfriamiento, tiempo para alcanzar la hipotermia terapéutica y duración de la misma, no se han hecho estudios de seguimiento posteriores a un año para establecer el compromiso neurológico final⁴⁶.

No se debe retrasar la hipotermia, aunque el paciente requiera angioplastia transluminal coronaria percutánea⁴⁷.

El mejor sitio de monitoría de temperatura central es a través del catéter de arteria pulmonar o central venosa; sin embargo, en la práctica se recomiendan otros sitios, como esófago y vejiga, por la simplicidad en la colocación y mínimos efectos^{13,48}. La temperatura vesical puede ser interpretada erróneamente si existe oliguria.

Lugar para la intervención coronaria percutánea (PCI) y la trombólisis

Hay que interrogar el antecedente de enfermedad coronaria: indagar por sintomatología de dolor precordial previo y ritmo inicial del paro (si el QRS en el trazado del ECG es ancho, es muy probable la etiología coronaria), sin embargo la literatura no ha encontrado un valor predictivo positivo para obstrucción coronaria en estos dos parámetros⁴⁹.

La trombólisis solo se recomienda en casos aislados de embolismo pulmonar e infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMST) y una ventana terapéutica de 3 h o en caso de IAMST sin ninguna otra posibilidad de intervención coronaria invasiva⁵⁰.

En pacientes que presentan paro cardiaco sin una causa extracardiaca evidente o que presentan elevación del segmento ST en el electrocardiograma o bloqueo de rama izquierda súbito, se recomienda realizar una exploración angiográfica temprana seguida de intervención coronaria percutánea⁵⁰. Hay un reporte descrito por Spaulding y colaboradores⁵¹, en donde a todos los sobrevivientes de paro cardiaco a quienes se les realizó como procedimiento de rutina

una angiografía coronaria se les encontró en el 49% de ellos una obstrucción coronaria severa.

Hacen falta ensayos clínicos aleatorizados que demuestren los efectos positivos de la intervención coronaria percutánea de urgencia en este síndrome. Hasta ahora los estudios que reportan beneficios utilizando la hipotermia terapéutica asociada a la intervención coronaria percutánea (PCI) tienen diferentes sesgos y factores de confusión no determinados⁵².

La similitud del compromiso cardiocirculatorio del S-PPC³³ con el shock séptico ha buscado alternativas de manejo agresivo con resultados bastante exitosos, como el soporte circulatorio con oxigenación extracorpórea⁵³ y la terapia de remplazo renal con hemofiltración de alto volumen⁵⁴.

En pacientes con paro cardiaco refractario se ha propuesto la alternativa de utilizar la oxigenación con membrana extracorpórea venoarterial y la PCI⁵².

Recomendaciones para el seguimiento neurológico del paciente

El cerebro es el órgano clave en la reanimación, de ahí que se haya dado tanta importancia a la hipotermia terapéutica⁵⁵. Hay un artículo interesante que revisa «la profecía que se autocumple»⁵⁶ cuando plantea que no deben hacerse juicios negativos previos en un paciente que ha salido del paro, sea la causa que fuere, porque al dejar de hacer lo que se debe hacer el paciente no va a sobrevivir, dando la falsa credibilidad de que lo apropiado es no iniciar ningún tipo de manejo médico en estas circunstancias. Por otro lado, todo pronóstico tiene un área de incertidumbre⁵⁶.

El pronóstico después de los exámenes clínicos y paraclínicos y en diferentes momentos de la evolución debe tener un periodo de observación de 72 h (3 días) antes de tomar cualquier decisión⁵⁷. La Academia Americana de Neurología sugiere que, en ausencia de muerte cerebral, los hallazgos del examen clínico, como ausencia de reflejo corneal o pupilar y de respuesta motora, o que esta persista en extensión, las tasas de pobre pronóstico son altas, y las de falsos positivos, consecuentemente, bajas⁵⁸.

Se han tratado de encontrar marcadores séricos para predecir el desarrollo de disfunción orgánica múltiple en pacientes con S-PPC. El factor soluble Ang1 estabiliza el endotelio, mientras que Ang2 aumenta la fuga capilar. Un estudio reciente demostró que los niveles aumentados de Ang2 y la proporción mayor de Ang2/Ang1 es predictiva de disfunción orgánica múltiple y mal pronóstico⁵⁹.

Los niveles elevados de procalcitonina sérica han demostrado estar asociados a S-PPC con pronóstico neurológico adverso y no a infección temprana en pacientes con encefalopatía anóxica⁶⁰. Entre los factores clínicos per se, una investigación que comparó 2 hospitales de regiones geográficas distantes demostró que las condiciones de preparación e intraparo cardíaco determinan la severidad del S-PPC⁶¹.

Factores pronósticos¹³

- Antecedentes previos del paciente: edad avanzada-diabetes-sepsis-ACV.

- Factores de las condiciones del paro y de la reanimación: intervalo de tiempo entre el paro cardíaco e inicio de la RCP - calidad de la RCP - asistolia como ritmo del paro - implementación de un protocolo para el manejo del S-PPC⁶².
- Evolución posterior de acuerdo con el examen neurológico, exámenes neurofisiológicos, neuroimágenes, marcadores bioquímicos y doppler intracraneal.

Las 2 escalas que se han venido utilizando para establecer los niveles de discapacidad y calidad de vida son la escala pronóstica de Glasgow¹³ y la escala de las categorías de desempeño cerebral de Glasgow-Pittsburgh¹³.

¿Qué se está haciendo actualmente?

Se realizó un gran estudio prospectivo internacional, coordinado desde Suecia⁶³, el *Target Temperature Management* (TTM, identificado como NCT01020916), cuyos resultados se obtuvieron al final del año 2013, donde se trató de establecer el nivel de evidencia de la hipotermia en el manejo del S-PPC con un óptimo control para evitar la hipertermia en ambos grupos. Se seleccionaron 939 pacientes adultos. Comparación: hipotermia controlada (33 °C) versus pacientes mantenidos a temperaturas de 36 °C. Tiempo de evaluación de los pacientes: hasta 180 días. Los resultados obtenidos controvierten el umbral óptimo de la hipotermia. La conclusión del estudio estriba en el manejo estricto de la temperatura (por debajo de 36 °C) para que no se vaya a presentar hipertermia, que se considera un factor determinante de mal pronóstico⁶⁴. Se enfatiza también en el establecimiento de protocolos estandarizados, incluso para cada subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar de terapias individualizadas⁶⁵.

Se recomienda optimizar la perfusión de órganos vitales además del cerebro, por cuanto la prevalencia de disfunción orgánica múltiple extracerebral incide sobre la mortalidad, especialmente el compromiso de los sistemas cardiovascular (que depende de soporte vasopresor fino) y respiratorio (a través de proporcionar una mejor oxigenación); se ha encontrado una asociación independiente entre estos 2 sistemas, cuyo compromiso se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria en el S-PPC⁶⁶.

Conclusión

El S-PPC es una entidad reconocida hace unas 4 décadas cuyo tratamiento se ha venido instaurando en forma organizada en la última década.

La fisiopatología compromete de manera grave al cerebro e induce disfunción miocárdica e inflamación sistémica. En la medida en que no se interviene de manera precoz trae como consecuencias la irreversibilidad de la función cerebral, el estado vegetativo y la muerte.

Financiación

Autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Negovsky VA. The second step in resuscitation: The treatment of the "post-resuscitation disease". *Resuscitation*. 1972;1:1-7.
2. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation, Resuscitation Council of Asia, and The Resuscitation Council of Southern Africa); The American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; The Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; The Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; The Council on Clinical Cardiology; and The Stroke Council. *Circulation*. 2008;118:2452-83.
3. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass M.K. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA*. 2002;288:3008.
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update: A Report from the AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25.
5. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: Exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:369.
6. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:63-81.
7. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libb P, editores. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Saunders; 2012. p. 845-84.
8. Navarro-Vargas JR. Sobre la reanimación: una misión permanente. *Rev Colomb Anestesiol*. 2008;36:9-10.
9. Derwall M, Fries M. Advances in brain resuscitation: Beyond hypothermia. *Crit Care Clin*. 2012;28:271-81.
10. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye D. Post cardiac arrest syndrome. *Circulation*. 2011;123:1428-35.
11. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004;30:2126-8.
12. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnipper H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: Effects of intraschemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. 1995;65:1250-6.
13. Martín-Hernández H, López-Messa JB, Pérez-Vela JL, Molina-Latorre R, Cárdenas-Cruz A, Lesmes-Serrano A, et al. Manejo del síndrome posparada cardíaca. Documento de consenso. *Med Intensiva*. 2010;34:107-26.
14. Binks A, Nolan JP. Post-cardiac arrest syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2010;76:362-8.
15. Sitzwohl C, Kettner SC, Reinprecht A, Dietrich W, Klimscha W, Fridrich P, et al. The arterial to end-tidal carbon dioxide gradient increases with uncorrected but not with temperature-corrected PaCO₂ determination during mild to moderate hypothermia. *Anesth Analg*. 1998;86:1131.

16. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122 18 Suppl 3: S768.
17. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40:3135.
18. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Study of Oxygen in Critical Care (SOCC) Group. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R90.
19. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruim J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci*. 2003;210:23.
20. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009;80:418.
21. Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: A systematic review. *Resuscitation*. 2011;82:508-16.
22. Holtzer M, Cerchiari E, Martens P, Roine R, Sterz F, Eisenburger P, et al. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. The hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
23. Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: A national survey. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75:357-62.
24. Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: The pathophysiological background. *Pathophysiology*. 2003;10:7-35.
25. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: A prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21:1348-58.
26. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2009;133:223.
27. Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, et al. Study PRINCE: Pre-ROSC Intranasal Cooling Effectiveness. Intra-Arrest transnasal evaporative cooling: A randomized, prehospital, multicenter. *Circulation*. 2010;122:729-36.
28. Nagao K. Therapeutic hypothermia following resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:239-45.
29. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest: Expanding the therapeutic scope. *Crit Care Med*. 2009;37:227-33.
30. Kim F, Olsufka H, Carlom D, Deen S, Longstreth WT, Hanrahan M, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115:3064-70.
31. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;62:143.
32. Tømte Ø, Drægni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med*. 2011;39:443.
33. Adrie C, Monchin M, Cariou A, Dhainau J-F, Spalding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:208-12.
34. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995;23:698-704.
35. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Ståmmet P, et al. Hypothermia Network. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:57.
36. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007;16:527.
37. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-63.
38. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1048-54.
39. Polderman KH. Is therapeutic hypothermia immunosuppressive? *Critical Care*. 2012;16 Suppl 2: A8.
40. Nolan JP, Morley PT, Van den Hoek TL, Hickey RW, Kloock WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the advance life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:118-21.
41. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: A review. *Circulation*. 1986;74:138-53.
42. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A. Implementation of standardised treatment protocol for postresuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29-39.
43. Beccaria PF, Turi S, Cristofolini M, Leggieri C, Vinciguerra F, Zangrillo A. Postcardiac arrest therapeutic hypothermia in adult patients, state of art and practical considerations. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2:93-103.
44. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004128.
45. Hassani H, Meyer S. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane for clinicians* [consultado 8 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2010/0901/p477.pdf>
46. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M, on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systemic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33:414-8.
47. Batista LM, Lima FO, Januzzi JL, Donahue V, Snyderman C, Greer DM. Feasibility and safety of combined percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia following in cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:398-403.
48. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;37:1101-20.
49. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT

- (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:200-7.
50. Charalampopoulos A, Nikolaou N. Emerging pharmaceutical therapies in cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation syndrome. *Resuscitation.* 2011;82:371-7.
 51. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SM, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629-33.
 52. Kagawa E, Keigo D, Yasuki K. Percutaneous coronary intervention for postcardiac arrest syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:689-94.
 53. Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2007;33:758-64.
 54. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: A randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:432-7.
 55. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pène F, et al. Postcardiac arrest syndrome: From immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care.* 2011;1:45-56.
 56. Hemphill JC, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin N Am.* 2009;27:27-37.
 57. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinsky RH, Frydman H, Pulm F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985;253:1420-6.
 58. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;67:203-10.
 59. Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaky A, Sultana SN, et al. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest symbol. *J Inflamm (Lond).* 2013;10 [consultado 8 Feb 2014] Disponible en: <http://www.journal.inflammation.com/content/10/1/6>.
 60. Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, Hertel S, Rundgren M, Smith JG, et al. Procalcitonin after cardiac arrest — An indicator of severity illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation.* 2013;84:782-7.
 61. Donnino MW, Miller JD, Bivens M, Cocchi MN, Saliccioli J, Farris S, et al. A pilot study examining the severity and outcome of the post-cardiac arrest syndrome: A comparative analysis of two geographically distinct hospitals. *Circulation.* 2012;126:1478-83.
 62. Kellum MJ, Kennedy KW, Barney R, Keilhauer FA, Bellino M, Zuercher M, et al. Cardiocerebral resuscitation improves neurologically intact survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 2008;52:244-52.
 63. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, Andersson B, Bro-Jeppesen J, Bishop G, et al. Target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest — a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial-rationale and design. *Am Heart J.* 2012;163:541-8.
 64. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-206.
 65. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature management and modern post-cardiac arrest care [editorial]. *N Engl J Med.* 2013;369:1557-8.
 66. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Parrillo JE, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:1492-501.